

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## PRIMJENA LIJEKOVA U TRUDNOĆI I DOJENJU U REUMATSKIM BOLESTIMA PHARMACOTHERAPY IN PREGNANCY AND LACTATION IN RHEUMATIC DISEASES

Branimir Anić ♦ Nada Čikeš

### Sažetak

Poznavanje specifičnosti farmakoterapije u trudnica osobito je važno u kroničnim bolestima kakve su upalne reumatske bolesti. Prije svake potencijalne trudnoće, odnosno nakon što bolesnica s upalnom reumatskom bolesti sazna

da je trudna, potrebno je ocijeniti rizik trudnoće za nju i dijete. Cilj ovog prikaza jest koncizna informacija o najčešće korištenim lijekovima i skupinama lijekova u reumatologiji te njihovoj primjenjivosti tijekom trudnoće i dojenja.

### Ključne riječi

reumatske bolesti, farmakoterapija, trudnoća, dojenje

### Summary

The specific pharmacotherapy in pregnant women is of great importance in chronic inflammatory rheumatic diseases. Before every potential pregnancy or afterwards the knowledge of pregnancy of women with inflammatory

rheumatic disease, it is necessary to evaluate the pregnancy risk for patient and child. The purpose of this review is to give concise informations about the most frequent used drugs in rheumatology and their use in pregnancy and lactation.

### Key words

rheumatic diseases, pharmacotherapy, pregnancy, lactation

### Uvod

Primjena lijekova u trudnoći predstavlja posebno i vrlo specifično područje farmakoterapije. Osim neposrednog učinka na trudnicu treba voditi računa o potencijalnom učinku na tijek i ishod trudnoće te o potencijalnim škodljivim učincima na plod. S obzirom na moguće rizike primjene lijekova tijekom trudnoće postoji općenito prihvaćena kategorizacija lijekova s obzirom na rizike njihove primjene u trudnoći, a prikazana je u tablici 1 (1). Temeljna činjenica koju treba imati na umu jest da je učestalost malformacija tijekom normalne trudnoće iz-

među 1% i 3%. Rizičnost primjene svakog lijeka (pa tako i u reumatologiji) mora se usporediti s rizikom pojave malformacije u normalnoj trudnoći zdrave žene i rizikom pojave malformacije u trudnoći zbog same bolesti (1,2).

Poznavanje specifičnosti farmakoterapije u trudnica osobito je važno u kroničnim bolestima kakve su upalne reumatske bolesti. Riječ je kroničnim, neizlječivim i potencijalno smrtnim bolestima, koje nerijetko ostavljaju trajne posljedice u neliječenih bolesnika - drugim riječima, riječ je o bolesnicama koje je potrebno liječiti i tijekom trudnoće.

Tablica 1. Klasifikacija rizika za primjenu lijekova u trudnoći prema Food and Drug Administration (1)

Table 1. Risk classification for application of medications during pregnancy according to the Food and Drug Administration (1)

Kat. Definicija kategorije rizika	
A	Kontrolirane studije u žena nisu pokazale fetalni rizik.
B	Nema dokaza rizika u ljudi. Studije na životinjama nisu pokazale fetalni rizik. Nema kontroliranih studija u žena.
C	Rizik se ne može isključiti. Studije na životinjama pokazale su teratogenost ili nema podataka. Nema kontroliranih studija u žena. Može se dati ako potencijalna korist opravdava mogući fetalni rizik.
D	Postoji dokazi humanog fetalnog rizika. Korist od primjene lijeka može opravdati mogući rizik (vitalne indikacije, teške bolesti kad nema drugog lijeka, a sama bolest ima veću učestalost malformacija).
X	Apsolutno kontraindicirani. Animalne i humane studije pokazale teratogenost. Rizik primjene ne opravdava moguću korist.

Tablica 2. Prikaz pojedinih lijekova (skupina lijekova) s obzirom na sposobnost prolaska kroz posteljicu, izlučivanje mlijekom te prema utjecaju na fertilitet (modificirano prema 9)

Table 2. Pharmacotherapy (groups) according to the capability to pass through the placenta, into the milk, and according to the effect on fertility (modified according to 9)

Skupina Lijek	Prolaz kroz posteljicu	Prolaz u mlijeko	FDA	Fertilitet	Opaska
NSAR					
ASK	+	+	C	?	FDA D - 3. trimestar
Ostali NSAR	+	+	B	?	FDA D - 3. trimestar
GK					
Prednizon, metilprednizolon	+	+	B	?	deksametazon - C
DMARD					
MTX	?	?	X	oligospermija	FDA D - prepartalno
SLZ	+	+	B	oligospermija	
LEF	+	+	X		
Au	+	+	C	?	
CsA	+	+	C	?	
AM	+	+	C	?	
d-pen	+	?	D	?	
Biološki lijekovi					
infliksimab, adalimumab, etanercept, anakinra	?	?		?	
Ostali					
AZA	+	?	D	?	
CF	+	+	D	Ž > 25 - infertilitet, M - azooligospermija	

Prije svake potencijalne trudnoće, odnosno nakon što bolesnica s upalnom reumatskom bolesti sazna da je trudna, potrebno je ocijeniti rizik trudnoće za nju i za njezino dijete. Potrebno je naglasiti da bi svaka trudnoća u ovih bolesnica trebala biti planirana jer samo takav pristup omogućuje optimizaciju terapije prije i tijekom trudnoće i dojenja.

Cilj ovog prikaza jest koncizna informacija o najčešće korištenim lijekovima i skupinama lijekova u reuma-

tologiji te njihovoj primjenjivosti tijekom trudnoće i dojenja. Prikazani su lijekovi koji se najčešće propisuju i rabe u liječenju reumatoidnog artritisa i sustavnog eritemskog lupusa, jer je riječ o čestim reumatskim entitetima s izrazitom predominacijom žena među bolesnicima. Izdvojeno su prikazani lijekovi za antifosfolipidni sindrom jer se glavna očitovanja bolesti pojavljuju u trudnoći. Principi propisivanja koji se odnose na ove entitete mogu se primijeniti i na druge bolesti iz ove skupine.

### Lijekovi za reumatoidni artritis (RA)

#### Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR)

NSAR se najduže primjenjuju u bolesnica s RA pa je tako iskustvo s njihovom primjenom u trudnoći najveće. S obzirom na dobro poznate učinke NSAR na prerano zatvaranje duktusa arteriozusa primjena NSAR nije dopuštena tijekom zadnjih 8 tjedana trudnoće. Analgeziju treba postići drugim lijekovima, a protuupalno djelovanje primjerenim dozama glukokortikoida (vidi dalje). Ako je pak primjena NSAR neizbježna onda treba intravenski primijeniti preparate kraćeg poluživota. Primjena NSAR u ranijim razdobljima trudnoće općenito je sigurna (3,4).

#### Glukokortikoidi (GK)

GK su naj snažniji protuupalni lijekovi s promptnim učinkom na upalni proces. Njihova je primjena tijekom trudnoće sigurna uz uvjet da je doza koju se primjenjuje manja od 0,5 mg/kg tjelesne težine. Doze veće od spomenute zapravo odražavaju činjenicu da je osnovna bolest izvan kontrole te da je sama trudnoća opasna po bolesnicu.

Veće doze primjenjuju se ako se tijekom trudnoće razvije relaps bolesti. Primjenjuju se GK srednje dugog poluživota i to oni koji ne prolaze posteljicu - prednizon i metilprednizolon. Njihov je učinak ograničen samo na majku, a u slučajevima kada je potrebno liječiti i plod primjenjuju se GK koji prolaze posteljicu - deksametazon i betametazon. Primjena GK dopuštena je tijekom dojenja, iako se lijek izlučuje i u mlijeko - preporuka je da se nakon uzimanja dnevne doze lijeka izbjegava dojenje u sljedeća 4 sata. No, uz aktivnu bolest bolesnicu treba savjetovati da prekine dojenje da bi se mogla uvesti agresivnija terapija koja uglavnom uključuje lijekove koji se ne preporučuju u dojlja (3-7).

#### Temeljni antireumatici

##### Metotreksat (MTX)

MTX je temeljni antireumatik koji je općenito prihvaćen kao "zlatni standard" u liječenju RA te je stoga njegova primjena vrlo proširena. Riječ je o citostatiku koji djeluje na metabolizam folne kiseline. Teratogenost

MTX je dokazana pa je lijek potrebno prekinuti prije planirane trudnoće - uglavnom se smatra da ga je potrebno prekinuti 4 mjeseca prije planirane trudnoće, a bolesnice treba upozoriti na potrebu provođenja sigurne kontracepcije. MTX se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. Budući da MTX djeluje na zametne stanice u oba spola, i muškarci koji planiraju imati djecu također trebaju prekinuti lijek prije pokušaja koncepcije (4,5,8,9).

#### *Sulfasalazin (SLZ)*

SLZ (5-aminosalicilna kiselina i sulfapiridin) i neki njegovi metaboliti prolaze kroz posteljicu. Usprkos tome kliničko iskustvo pokazuje da se lijek može sigurno primjenjivati u trudnoći te ga stoga ne treba prekidati prije planirane trudnoće, odnosno nakon začeća. Iako se izlučuje i u mlijeko SLZ se može primjenjivati tijekom laktacije. Potrebno je naglasiti da SLZ može utjecati na spermatogenezu te na to upozoriti muške bolesnike koji ga uzimaju (4,8,9).

#### *Leflunomid (LEF)*

Primjena LEF kontraindicirana je u trudnoći i tijekom dojenja zbog dokazanog teratogenog učinka u animalnim modelima. Lijek se može zadržati u značajnim koncentracijama u serumu ( $>0,02$  mg/l) i do 2 godine nakon prekida. Izlučivanje lijeka zbog dugog poluvremena potrebno je pospješiti primjenom kolestiramina (8g 3 puta dnevno tijekom 11 dana). Optimalan pristup uključuje mjerenje serumskih koncentracija lijeka (9).

#### *Antimalarici (AM)*

Iako prolaze posteljicu AM (klorokin i hidroksiklorokin) se načelno mogu sigurno primjenjivati tijekom

trudnoće i dojenja. Prednost bi trebali imati preparati koji se manje odlažu u tkivima (hidroksiklorokin). Primjena AM se u bolesnica s RA nastoji prekinuti prije trudnoće, što nije slučaj s bolesnicama koje boluju od SLE (10).

#### *Preparati soli zlata (Au)*

S obzirom na to da postoji niz djelotvornijih lijekova od preparata Au, njihova primjena u reumatologiji postaje opsoletna. Usprkos činjenici da su Au dugo u terapijskoj primjeni u RA nedostaju dokumentirani podaci o sigurnosti njihove primjene u trudnica. Vodeći udžbenici preporučuju da se njihova primjena prekine tijekom trudnoće. Nasuprot tome njihova se primjena smatra prihvatljivom tijekom dojenja (9).

#### *Ciklosporin A (CsA)*

CsA je djelotvoran imunosupresivni lijek koji se rabi u bolesnika s rezistentnim oblicima RA te u nekih bolesnika s lupusnim nefritisom. Podaci o sigurnosti (rizičnosti) primjene CsA tijekom trudnoće odnose se uglavnom na žene s transplantiranim organima. Općenito je prihvaćeno da je lijek prihvatljiva alternativa za liječenje bolesnica s RA u kojih je bolest aktivna i zahtijeva djelotvornu imunosupresiju (9,11,12).

#### *Biološki lijekovi*

U posljednjih nekoliko godina primjena bioloških lijekova u reumatologiji postaje sve raširenija (infliksimab, adalimumab, etanercept). Budući da su sporadična iskustva rijetka i da nema sustavnih podataka o sigurnosti primjene blokatora TNF- $\alpha$  i antagonista IL-1 u trudnica, njihova se primjena ne savjetuje trudnicama i dojiljama (9).

### **Lijekovi za liječenje SLE**

#### **Glukorotikoidi**

Principi primjene GK u trudnica sa SLE-om uglavnom su jednaki kao i slučaju trudnica s RA (vidi).

#### **Antimalarici**

Primjena antimalarika tijekom trudnoće u bolesnica sa SLE je kontroverzna. Smatra se da je zbog visoke doze relapsa bolesti nakon prekida terapije sigurnije postaviti terapiju nego je prekidati zbog trudnoće (13).

#### **Citostatici**

##### *Ciklofosfamid (CF)*

CF je citostatik koji se rabi u liječenju lupusnog nefritisa, Wegenerove granulomatoze i drugih vaskulitisa

te u brojnim vitalnim indikacijama. Lijek je kontraindiciran tijekom trudnoće i dojenja (prolazi posteljicu i izlučuje se u mlijeko). CF se smije primijeniti u trudnica samo u vitalnim indikacijama (4,8).

##### *Azatioprin (AZA)*

Podaci o primjeni AZA u trudnica baziraju se na iskustvu u trudnica s transplantiranim organima. Iako podaci sugeriraju da je primjena relativno sigurna tijekom trudnoće, FDA klasificira AZA u skupinu D te se može primijeniti samo u slučajevima kada je potrebna djelotvorna imunosupresija koju nije moguće postići na drugi način (4,5,9).

### **Lijekovi za liječenje antifosfolipidnog sindroma (APS)**

Liječenje APS posebno je izdvojeno zbog činjenice da se glavna očitovanja ovog poremećaja odnose upravo na trudnoću. Acetilsalicilna kiselina (ASK) temeljni je lijek koji se propisuje u svih trudnica s pozitivnim nalazom antifosfolipidnih protutijela (14,15). U posljednjih 8 tjedna trudnoće ASK se zamjenjuje niskomolekularnim heparinom (15). Svi oralni antikoagulansi su kontraindicirani u trudnica. U trudnica koje uz dijagnozu APS imaju

podatak o trombotskom incidentu (ili postoji vrlo visok rizik njegova razvoja) niskomolekularni heparin potrebno je primjenjivati tijekom cijele trudnoće (15). Bolesnicama treba omogućiti da ove preparate primaju u ambulantnim uvjetima (dakle, kod kuće). Postoje dobro dokumentirane studije koje pokazuju da je kombinirana primjena ASK i niskomolekularnih heparina tijekom cijele trudnoće djelotvornija od pojedinačne primjene svakog

od ovih lijekova. Intravenski imunoglobulini (IVIG, vidi kasnije) također su primijenjeni u trudnica s teškim obli-

cima APS, a podaci iz animalnih studija podupiru njihovu primjenu u ovoj indikaciji (16).

### Ostali lijekovi za liječenje upalnih reumatskih bolesti

#### d-penicilamin (d-pen)

Iako je prema klasifikaciji FDA d-pen dobio oznaku D, s obzirom na činjenicu da je danas dostupan čitav niz lijekova za liječenje upalnih reumatskih bolesti, primjena d-pen se ne preporučuje u trudnica. Nema podataka o prisutnosti d-pen u majčinom mlijeku pa se stoga njegova primjena u dojilja također ne preporučuje (9).

#### Intravenski imunoglobulini (IVIG)

Iako je primjena IVIG u liječenju autoimunih bolesti kontroverzna, oni se primjenjuju u liječenju teških oblika dermatomiozitisa/polimiozitisa, APS (vidi gore), juvenilnom RA i nekim drugim rezistentnim oblicima upalnih reumatskih bolesti. Prema sadašnjim spoznajama moguće ih je sigurno primijeniti i u trudnica, no iskustvo je ograničeno. Nema podataka o primjeni u dojilja (16,17).

### Zaključak

Konačno, potrebno je ponovno naglasiti da je cilj ovoga prikaza pregled osnovnih informacija o najčešće korištenim lijekovima u reumatologiji te njihovoj primje-

njivosti tijekom trudnoće i dojenja. Detaljnije informacije o primjeni i doziranju te o terapijskim strategijama za pojedine bolesti treba potražiti u primjerenim izvorima.

### Literatura

1. Koren G, Pastuzak A, Ito S. Drug therapy: drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338:1128-1137.
2. Francetić I, Huić M, Anić B. Lijekovi u trudnoći. U: Francetić I, Degoricija V, ur. *Racionalna farmakoterapija*. 4. izd. Zagreb: Medicinski fakultet. 2006:16-21.
3. Needs C, Brooks PM. Drugs, pregnancy and rheumatoid arthritis. U: Klippel JH, Dieppe PA, ur. *Rheumatology*. 2. izd. London: Mosby. 1998: 16.24-16.25.
4. Parke AL. Antireumatic drugs in pregnancy. *Bull Rheum Dis* 2002;51:1-6.
5. Ostensen M. Drugs in pregnancy. Rheumatological disorders. *Best Pract Res Clin Obstetr Gynecol* 2001;15:953-969.
6. Amigo MC. Pregnancy loss in systemic lupus erythematosus. U: Klippel JH, Dieppe PA, ur. *Rheumatology*. 2. izd. London: Mosby. 1998:5.4.1-5.4.8.
7. Lockshin MD. Nephritis in a pregnant lupus patient. U: Klippel JH, Dieppe PA, ur. *Rheumatology*. 2. izd. London: Mosby. 1998:5.4.
8. Jansen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and antiinflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch Int Med* 2000;160: 610-619.
9. Bermas BL. The treatment of rheumatic diseases during pregnancy. U: Weisman MH, Weinblatt ME, Louie JS, ur. *Treatment of rheumatic diseases*. 2 izd. Philadelphia: Saunders. 2001:163-174.
10. Motta M, Tincani A, Faden D. Antimalarial agents in pregnancy. *Lancet* 2002;359:524-525.
11. Bar OB, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: meta-analysis. *Transplant* 2001;71:1051-1055.
12. Thiagarajan KD, Easterling T, Davis C, Bond EF. Breast feeding by a cyclosporine treated mother. *Obstetr Gynecol* 2001;97:816-818.
13. Adeeba AH, Schulzer M, Esdale JM. Survey of antimalarial use in lupus pregnancy and lactation. *J Rheumatol* 2002;29:700-707.
14. Rai R, Cohen H, Davce M, Regan L. randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant Woman with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies. *Br Med J* 1997;314: 253-257.
15. Lakasing L, Bewley S, Nelson-Piercy C. The management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. U: Kamashta MA, ur. *Hughes syndrome*. London: Springer; 2000:397-407.
16. Branch DW, Peaceman AM, Druyin M. A multicenter placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstetr Gynecol* 2000;182:122-127.
17. Klassen L, Calabrese LH, Larer RM. Intravenous immunoglobulin in rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:155.